

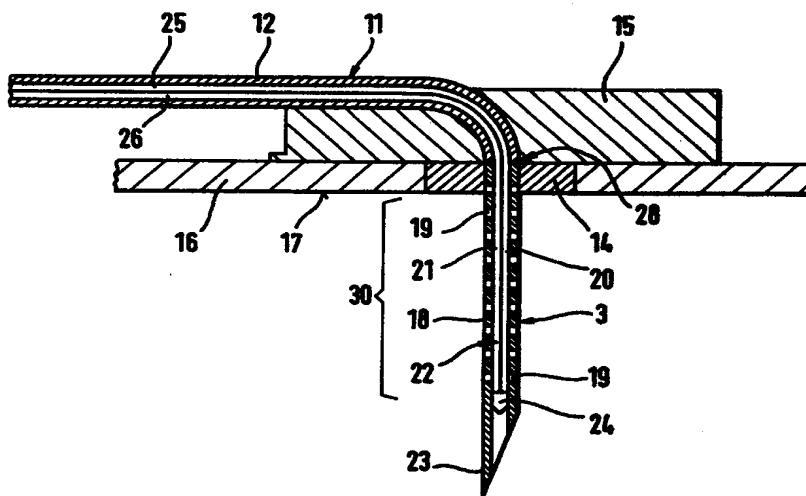
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61B 5/00</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/07277</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)						
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/02262</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. August 1998 (06.08.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table border="0"> <tr> <td>197 34 618.9</td> <td>9. August 1997 (09.08.97)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>197 34 617.0</td> <td>9. August 1997 (09.08.97)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, D-68298 Mannheim (DE). FRAUN- HOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Leon- rodstrasse 54, D-80636 München (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAAR, Hans-Peter [DE/DE]; Waldstrasse 2, D-69168 Wiesloch (DE). WERNER, Gerhard [DE/DE]; Nächstenbacher Weg 5, D-69469 Weinheim (DE). BOECKER, Dirk [DE/DE]; Moltkestrasse 5, D-69120 Heidelberg (DE). LAMBRECHT, Armin [DE/DE]; Mühlenweg 10, D-79232 March (DE). KASTNER, Joachim [DE/DE]; Landgrafenstrasse 34, D-44139 Dortmund (DE).</p>		197 34 618.9	9. August 1997 (09.08.97)	DE	197 34 617.0	9. August 1997 (09.08.97)	DE	<p>(74) Anwälte: PFEIFER, Hans-Peter usw.; Beiertheimer Allee 19, D-76137 Karlsruhe (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
197 34 618.9	9. August 1997 (09.08.97)	DE						
197 34 617.0	9. August 1997 (09.08.97)	DE						

(54) Title: ANALYTICAL DEVICE FOR IN VIVO ANALYSIS IN THE BODY OF A PATIENT

(54) Bezeichnung: ANALYSEVORRICHTUNG ZUR IN-VIVO-ANALYSE IM KÖRPER EINES PATIENTEN

## (57) Abstract

The invention relates to an analytical device for determining an analyte in vivo in the body of a patient by using a sensor with a cannula (18) which can be inserted into the skin. An optical fiber (22) inside the cannula (18) guides light into the cannula (18), and thus into the body interior. The light transported in the optical fiber (22) undergoes a change in the sensor (3) that is characteristic of the presence of the analyte. This change is measured by an evaluation unit (4), in order to obtain information about the presence of the analyte in the body. The cannula (18) can be penetrated at least along a section of its length which can be inserted into the skin, and this serves as a measuring section (30). As a result, interstitial liquid flows through the cannula wall to a measuring section of the optic fiber (18) which runs inside the cannula (18). The light change which is characteristic of the presence of the analyte results from interaction with the interstitial liquid in the measuring section.



## (57) Zusammenfassung

Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten mit einer Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle (18). Durch eine in der Kanüle (18) verlaufende Lichtleitfaser (22) wird Licht in die Kanüle (18) und somit in das Körperinnere geleitet, wobei das in der Lichtleitfaser (22) transportierte Licht in der Meßsonde (3) eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt. Mittels einer Meß- und Auswerteeinheit (4) wird die Veränderung gemessen, um eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen. Die Kanüle (18) ist mindestens auf einem als Meßabschnitt (30) dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge penetrierbar, so daß interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle (18) verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Analysevorrichtung zur in vivo-Analyse  
im Körper eines Patienten

Die Erfindung betrifft eine Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten im Körper eines (menschlichen, u.U. auch tierischen) Patienten mit einer Meßsonde, die eine in die Haut einstechbare Kanüle aufweist.

Die Konzentration der Komponenten von Körperflüssigkeiten (Analyten) wird für medizinische Zwecke praktisch ausschließlich mittels Reagenzien bestimmt. Dabei wird eine Probe der Körperflüssigkeit (insbesondere Blut) entnommen und im Labor in vitro analysiert. Obwohl diese Verfahren ständig verbessert wurden und mittlerweile für wichtige Analyten, wie insbesondere die Blutglucose, kleine handelsliche Analysesysteme zur Verfügung stehen, ist nachteilig, daß für jede einzelne Untersuchung eine Blutentnahme erforderlich und keine kontinuierliche Messung möglich ist.

Zur kontinuierlichen Messung durch Eintauchen in eine Probenflüssigkeit sind faseroptische chemische Sensoren (fibre optic chemical sensors; FOCS) bekannt, die darauf basieren, daß durch eine Lichtleitfaser die Absorption oder Lumineszenz eines Indikatormoleküls beobachtet wird, das an der Spitze der Lichtleitfaser oder in einer diese umgebenden Umhüllung lokalisiert ist. Unter anderem wurden FOCS auch zur kontinuierlichen Messung von Analyten im Blut des Patienten, beispielsweise mittels eines in die Ader eingeführten Katheters, vorgeschlagen. Derartige Vorrichtungen sind in folgenden Druckschriften beschrieben:

- a) US-Patent 5,127,077
- b) EP 0 589 862 A2
- c) US-Patent 4,846,548

Es gibt deshalb bereits seit langem Bemühungen, reagenzienfreie Analyseverfahren zu entwickeln, die überwiegend auf den Prinzipien der Spektroskopie basieren. Konventionelle Absorptionsspektroskopie mittels einer Transmissionsmessung ist an Blut allerdings in weiten Teilen des Spektrums nicht möglich, weil es sehr stark absorbierende Substanzen enthält (insbesondere Hämoglobin), die die charakteristischen Spektralbanden der gesuchten Analyten überlagern. Selbst wenn man das Hämoglobin durch Zentrifugation entfernt, bleibt eine sehr starke störende optische Absorption in den besonders interessanten Bereichen des Infrarot-Spektrums.

Zur Untersuchung wässriger biologischer Flüssigkeiten, insbesondere Blut, wurden deshalb die Möglichkeiten der ATR (Attenuated Total Reflection)-Spektroskopie untersucht. Verwiesen sei insbesondere auf folgende Publikationen:

- 1) Y. Mendelson: "Blood Glucose Measurement by Multiple Attenuated Total Reflection and Infrared Absorption Spectroscopy", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1990, 458-465
- 2) H.M. Heise et al.: "Multicomponent Assay for Blood Substrates in Human Plasma by Mid-Infrared Spectroscopy and its Evaluation for Clinical Analysis", Applied Spectroscopy, 1994, 85-95
- 3) R. Simhi et al.: "Multicomponent Analysis of Human Blood using Fiber-optic Evanescent Wave Spectroscopy", SPIE Proc. Vol. 2331: Medical Sensors II and Fiber Optic Sensors, 09/06-09/10/94, Lille, France, A.V. Scheggi et al. (Eds.), ISBN 0-8194-1664-9, published 1995, pp. 166-172

Diese Literaturstellen zeigen, daß es mit der ATR-Spektroskopie grundsätzlich möglich ist, wichtige Analyten im Blut, insbesondere Glucose, reagenzienfrei spektroskopisch zu bestimmen. Die ATR-Spektroskopie basiert darauf, daß Licht in einem Lichtleiter transportiert wird, dessen äußere Oberfläche in Kontakt mit der Probe steht. Der Brechungsindex im Lichtleiter (in Relation zu dem Brechungsindex in der Probe) und der Reflexionswinkel des Lichtes an der Grenzfläche müssen dabei so gewählt sein, daß Totalreflexion des Lichtes stattfindet. Bei der Totalreflexion dringt eine evaneszente Welle in das benachbarte Medium (die Probe) ein. Eine dabei auftretende Absorption führt zu einer Schwächung der Intensität des in dem Lichtleiter transportierten Lichtes. Diese Lichtschwächung kann wellenlängenabhängig ausgewertet werden, um aus dem Spektrum Informationen über die Gegenwart des Analyten in der Probe zu gewinnen. Nähere Einzelheiten

können der einschlägigen Literatur, insbesondere den obigen Zitaten 1) bis 3) entnommen werden.

Routinemäßig werden für ATR-Messungen spezielle ATR-Meßzellen eingesetzt, bei denen der Lichtleiter eine prismatische Form hat. Als Alternative wurden vielfach bereits faserförmige Lichtleiter vorgeschlagen. Ein Beispiel, das sich auf die medizinische Analytik von Blutbestandteilen bezieht, ist das Zitat 3).

In der Literaturstelle

4) US-Patentschrift 5,436,454

ist eine Vorrichtung beschrieben, mit der die ATR-Spektroskopie in vivo im Blut eines Patienten möglich sein soll. Zu diesem Zweck wird eine dünne Kanüle ähnlich einer Spritzennadel verwendet, die für in vivo-Messungen durch die Haut des Patienten in ein Blutgefäß eingeführt werden kann. In der Kanüle verläuft eine dünne Lichtleitfaser bis an deren Spitze, wird dort in einer engen Schleife in die Gegenrichtung zurückgebogen und läuft in der Kanüle zurück. Durch einen in der Kanüle verlaufenden Lichtleiterschlenkel wird Meßlicht zu der Schleife transportiert. Durch den zweiten Schenkel wird es zu einem Detektor zurückgeleitet. Die Kanüle hat einen Durchmesser von etwa 3 mm und eine Innenbohrung von etwa 2 mm zur Aufnahme von Lichtleitfasern mit etwa 0,7 mm bis 1 mm Durchmesser. In der Druckschrift wird erläutert, daß in dem Bereich der Schleife sehr viel mehr Reflexionen des in dem Lichtleiter transportierten Lichts stattfinden, als in dessen geraden Abschnitten. Dadurch wird im Bereich der Schleife eine wesentlich erhöhte Empfindlichkeit erreicht. An der Spitze der Kanüle, aus der die Schleife im Meßzustand geringfügig herausragt, wird durch

eine Abdichtung das Eindringen der Probe in die Kanüle verhindert. Dadurch wird die Messung ausschließlich auf den Bereich der Schleife konzentriert. Die Messungen sollen im Spektralbereich zwischen etwa 7.000 und 700 Wellenzahlen (entsprechend 1,5 bis 15  $\mu\text{m}$ ) durchgeführt werden. Als Material für die Lichtleitfasern wird Chalcogenid-Glas vorgeschlagen.

Ein weiteres Beispiel für eine Publikation, die sich mit der ATR-Spektroskopie zur in vivo-Analyse von Körperbestandteilen, insbesondere Glucose, befaßt, ist

5) WO 91/18548.

Ein anderes Meßprinzip, nämlich die Messung des Brechungsindex wird zur Messung von Glucose in Blut empfohlen in

6) WO 90/01697.

Auf Basis dieses Standes der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten, umfassend eine Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle und eine in der Kanüle verlaufenden Lichtleitfaser, durch die von einer Lichtquelle ausgehendes, in die Lichtleitfaser eingekoppeltes Licht in die Kanüle und somit bei in die Haut eingestochener Meßsonde in das Körperinnere geleitet wird, wobei das in der Lichtleitfaser transportierte Licht in der Meßsonde durch unmittelbare reagenzfreie Wechselwirkung mit die Licht-

leitfaser in dem Körperinneren umgebender interstitieller Flüssigkeit eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt und eine Meß- und Auswerteeinheit, um die Veränderung zu messen und aus der Veränderung eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen, welche dadurch gekennzeichnet ist, daß die Kanüle mindestens auf einem als Meßabschnitt dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge penetrierbar ist, so daß die interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß es im Gegensatz zu der in der Publikation 4) gegebenen Empfehlung vorteilhaft ist, wenn die Messung nicht auf eine Schleife an der Spitze der Kanüle konzentriert wird, sondern ein längerer Meßabschnitt von vorzugsweise mindestens 2 mm, besonders bevorzugt zwischen 3 mm und 10 mm Länge innerhalb einer über die Länge dieses Meßabschnittes penetrierbaren Kanüle zur Verfügung steht. Das Meßmedium ist dabei nicht das Blut in einer Ader, sondern die interstitielle Flüssigkeit im Hautgewebe, vorzugsweise im subcutanen Hautgewebe. Dabei wird eine verbesserte Genauigkeit und Empfindlichkeit erreicht, unter anderem weil im Rahmen der Erfindung festgestellt wurde, daß bei einer eng lokalisierten Messung ein hohes Risiko von Meßfehlern durch lokale Störungen sowohl hinsichtlich der Meßsonde, als auch hinsichtlich des umgebenden Hautgewebes besteht. Im Gegensatz zu den FOCS basiert die Analyse auf einer unmittelbaren reagenzienfreien Wechselwirkung des in der Lichtleitfaser entlang des Meßabschnittes transportierten Lichts mit der Probenflüssigkeit.

Die Kanüle ist in dem Meßabschnitt für die interstitielle Flüssigkeit zumindest insoweit penetrierbar, daß der Analyt in dem Meßabschnitt die für die Analyse erforderliche Wechselwirkung mit dem in der Lichtleitfaser transportierten Licht macht. Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß bei den diskutierten sehr kleinen Abmessungen der Kanüle der Diffusionsaustausch des Analyten zwischen der die Kanüle umgebenden interstitiellen Flüssigkeit und der Oberfläche der Lichtleitfaser in dem Meßabschnitt so schnell erfolgt, daß die physiologische Änderung wichtiger Analyten, insbesondere der Glucose, mit hoher Genauigkeit verfolgt werden kann. Hierauf muß die Penetrierbarkeit der Kanüle abgestimmt sein. In dem bevorzugten Fall einer metallischen Kanüle wird diese Penetrierbarkeit durch eine entsprechende Perforation gewährleistet.

Grundsätzlich ist als Material für die Kanüle neben Metall auch ein hinreichend steifer Kunststoff geeignet. Dabei kann die erforderliche Penetrierbarkeit aus der Struktur des Kunststoffmaterials selbst resultieren, d.h. es kann ein Material verwendet werden, das auch ohne nachträglich angebrachte Löcher allein aufgrund seines Materials und des Herstellungsprozesses für die Analytmoleküle penetrierbar ist.

Die Ziele der Erfindung, vor allem eine gute Meßgenauigkeit und Verträglichkeit für den Patienten bei einer kontinuierlichen Messung über einen längeren Zeitraum (mindestens einen Tag, vorzugsweise mindestens drei Tage), können noch besser erreicht werden, wenn die nachfolgenden, bevorzugten Maßnahmen einzeln oder in Kombination miteinander angewendet werden.

Als Meßprinzip dient vorzugsweise ein Verfahren, bei dem die Wechselwirkung zwischen dem Licht und dem Analyten in dem Meßabschnitt auf dem Eindringen eines evaneszenten Feldes in die Flüssigkeit basiert, insbesondere die ATR-Spektroskopie. Die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des in der Lichtleitfaser transportierten Lichts ist dabei dessen wellenabhängige Schwächung in dem Meßabschnitt. Hinsichtlich der dabei üblichen Meß- und Auswerteverfahren kann in vollem Umfang auf die einschlägige Literatur, insbesondere auf die oben zitierten Publikationen verwiesen werden.

Die Wellenlänge des Meßlichts liegt bevorzugt im Bereich des mittleren Infrarot (MIR), insbesondere zwischen etwa 7  $\mu\text{m}$  und 13  $\mu\text{m}$ . Dieser Wellenlängenbereich ist insbesondere für die Analyse von Glucose als Analyt geeignet.

Das Material der Lichtleitfaser soll in dem Spektralbereich des Meßlichtes möglichst transparent sein. Für die Zwecke der Erfindung ist insbesondere eine Silberhalogenid-Verbindung, insbesondere AgCl, AgBr oder Gemische davon, geeignet. Besonders bevorzugt sind Gemische mit einem überwiegenden Anteil an AgBr. Diese Materialien haben in dem angesprochenen Spektralbereich eine sehr geringe Absorption und können in Form von sehr dünnen elastischen Fasern hergestellt werden. Ein potentiell Problem bei der Verwendung im Kontakt mit Körperflüssigkeiten besteht darin, daß diese stets erhebliche Konzentrationen an Ionen enthalten und deshalb auf Silberhalogenid-Verbindungen korrosiv wirken. Im Rahmen der Erfindung wurde jedoch festgestellt, daß Silberhalogenid-Fasern, insbesondere in dem erwähnten Bereich von Lichtwellenlängen, ohne zusätzliche Schutzmaßnahmen in unmittelbarem Kontakt zu der interstitiellen Flüssigkeit für einen Zeitraum von

mehreren Tagen ohne ein ihre Funktion gefährdendes Maß an Korrosion eingesetzt werden können.

Die Verwendung von Silberhalogenid-Fasern für nicht-medizinische Analysen ist beispielsweise aus folgenden Literaturstellen bekannt:

- 7) R. Göbel et al.: "Enhancing the Sensitivity of Chemical Sensors for Chlorinated Hydrocarbons in Water by the Use of Tapered Silver Halide Fibers and Tunable Diode Lasers", Applied Spectroscopy, 1995, 1174 bis 1177
- 8) J.F. Kastner et al.: "Optimizing the optics for Evanescent Wave Analysis With Laser Diodes (EWALD) for monitoring chlorinated hydrocarbons in water", SPIE Vol. 2783 (1996), 294 bis 306
- 9) DE 40 38 354 C2

Als weiteres, wenn auch weniger bevorzugtes, Material für die Lichtleitfaser kommt Chalcogenid-Glas in Betracht.

Nach neuesten Erkenntnissen läßt sich auch synthetischer Diamant in Form einer geeigneten Faser herstellen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung genügt ein relativ kurzes, sehr dünnes Stück des Lichtleitfaser-Materials. Im Falle von Diamant hat die Faser bevorzugt aus Herstellungsgründen einen quadratischen oder rechteckigen Querschnitt. Das Material des synthetischen Diamanten ist bevorzugt durch schichtbildende Ablagerung aus der Gasphase, insbesondere durch "Chemical Vapor Deposition" (CVD) hergestellt. Dabei läßt sich aus der gebildeten Schicht eine dünne "Nadel" herausarbeiten, wie weiter unten noch näher erläutert wird. Die optischen Eigenschaf-

ten von Diamant im hier in Rede stehenden infraroten Wellenlängenbereich des Lichts sind zwar weniger gut als die der vorstehend genannten Fasermaterialien. Die Transmission ist jedoch zur Messung ausreichend. Vorteilhaft ist vor allem die hohe Korrosionsfestigkeit des Diamantmaterials auch in salzhaltigen Lösungen. Nähere Einzelheiten sind der am 9. August 1997 eingereichten deutschen Patentanmeldung 19734617.0 "Vorrichtungen zum Untersuchen einer Probensubstanz mittels abgeschwächter Totalreflexion" zu entnehmen, deren Inhalt durch Bezugnahme zum Bestandteil der vorliegenden Anmeldung gemacht wird.

Weiterhin sind Germanium und Silicium als Material für den Lichtleiter geeignet. Diese Materialien haben bei hoher Reinheit gute Transmissionseigenschaften für IR-Licht (beispielsweise werden Ge-Objektive für IR-Kameras verwendet). Da die Mikromechanik für die Verarbeitung dieser Materialien hoch entwickelt ist, lassen sich die im Rahmen der Erfindung erforderlichen dünnen Nadeln gut herstellen. Zwar verursacht ihr hoher Brechungsindex Probleme bei der Einkopplung des Lichts. Der damit verbundene Intensitätsverlust ist jedoch vertretbar.

Im Rahmen der Erfindung muß die Lichtleitfaser allgemein keinen runden Querschnitt haben. Der Begriff "Faser" ist in dem Sinn zu verstehen, daß es sich um ein Stück Lichtleitendes Material mit einer Länge handelt, die der zum Einstechen in die Haut erforderlichen Länge der Kanüle (mindestens etwa 3 mm) entspricht und dessen Querschnitt im Verhältnis zu der Länge sehr klein ist. Bevorzugt sollte die Kanüle einen Außendurchmesser von maximal 0,8 mm, besonders bevorzugt höchstens 0,5 mm oder sogar nur 0,3 mm haben. Bei einer Wandstärke von 0,05 mm resultiert hieraus ein Innenquerschnitt mit einem Durchmesser von 0,7 mm beziehungsweise 0,5 mm und 0,2 mm. Der Faser-

querschnitt muß so sein, daß er in dieses kleine Lumen der Kanüle paßt, wobei im Fall einer nicht runden Faser auch die Kanüle vorzugsweise eine entsprechende nicht-runde Querschnittsgestaltung hat.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen, die anhand der in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert werden, sehen folgende Merkmale vor:

- Der Querschnitt der Lichtleitfaser im Meßabschnitt ist nicht durchgängig gleich, sondern variiert. Es findet also ein- oder mehrfach ein Übergang von einem größeren Lichtleitfaser-Querschnitt zu einem kleineren Lichtleitfaser-Querschnitt statt. Durch diese in anderem Zusammenhang in den vorstehend genannten Publikationen bereits beschriebene Maßnahme wird die Zahl der Reflexionen in der Lichtleitfaser und infolgedessen die Empfindlichkeit der Messung erhöht.
- Die Lichtleitfaser ist von einer semipermeablen Membran derartig umhüllt, daß die interstitielle Flüssigkeit in dem Meßabschnitt nur durch die Membran an die Oberfläche der Lichtleitfaser gelangen kann. Die semipermeable Membran hat dabei eine Ausschlußgrenze für große Moleküle mit einer Molekülgröße von mehr als 5.000 Da, bevorzugt für Moleküle mit einer Molekülgröße von mehr als 1.000 Da. Die Durchlaßgrenze soll möglichst scharf und die Durchtrittsrate für kleinere Moleküle möglichst hoch sein. Durch die Membran wird bei gegebenem meßtechnischem Aufwand die Genauigkeit erhöht bzw. es ist möglich, eine gewünschte Meßgenauigkeit mit reduziertem Aufwand zu erreichen. Proteinablagerungen auf der Oberfläche des Lichtleiters und andere Störeinflüsse der größeren Moleküle werden vermieden. Beispielsweise ist es mög-

lich, die Anzahl der für die Auswertung notwendigen Wellenlängen zu reduzieren. Darüber hinaus reduziert die semipermeable Membran die Abstoßungsreaktion des Körpers gegen die in die Haut eingestochene Sonde. Hieraus resultiert eine Verlängerung der erreichbaren Aufenthaltsdauer im Körper. Als Material der Membran kommen insbesondere Polysulfon-Polyamid, Polyethylen, Polycarbonat und Cellulose in Betracht.

- Die Lichtleitfaser ist in dem Meßbereich mit einer Beschichtung versehen, die mehrere Aufgaben erfüllen kann. Zum einen kann sie als Schutz gegen Korrosion der Faser dienen. Zum zweiten kann sie einen Abstandshälter bilden, um einen unmittelbaren Kontakt zwischen der Lichtleitfaser und einer sie umhüllenden semipermeablen Membran zu verhindern. Drittens kann ein Material für die Beschichtung gewählt werden, welches zu einer Anreicherung des Analyten an der Oberfläche der Lichtleitfaser führt.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von in den Figuren schematisch dargestellten Ausführungsbeispielen weiter erläutert; es zeigen:

- Fig. 1 eine erfindungsgemäße Analysevorrichtung in perspektivischer Darstellung,
- Fig. 2 eine perspektivische Darstellung der Elektرونikeinheit der Vorrichtung von Fig. 1,
- Fig. 3 eine Querschnittdarstellung des Sondenkopfes der Vorrichtung von Fig. 1,
- Fig. 4 eine Prinzipdarstellung der Einstrahlungs- und Detektionsmittel bei einer ersten Ausführungsform der Erfindung,
- Fig. 5 eine alternative Ausführungsform der einsteckbaren Meßsonde,

- Fig. 6 eine weitere alternative Ausführungsform der einstechbaren Meßsonde,
- Fig. 7 eine Prinzipdarstellung von für die Meßsonde nach Fig. 6 geeigneten Lichteinstrahlungs- und Detektionsmitteln,
- Fig. 8 einen Querschnitt durch eine Meßsonde ähnlich Fig. 6,
- Fig. 9 einen Längsschnitt durch den oberen (proximalen) Teil einer Meßsonde ähnlich Fig. 6,
- Fig. 10 eine perspektivische Prinzipdarstellung eines Teils einer weiteren abgewandelten Ausführungsform einer Meßsonde,
- Fig. 11 einen Querschnitt einer ersten Variante ähnlich der Ausführungsform nach Fig. 10,
- Fig. 12 einen Querschnitt einer zweiten Variante ähnlich der Ausführungsform nach Fig. 10,
- Fig. 13 eine perspektivische Teilansicht einer ersten Ausführungsform einer Anordnung zum Ein- oder Auskoppeln von Licht in eine auf einem Substrat befindliche Lichtleitfaser,
- Fig. 14 eine Seitenansicht einer zu Figur 13 abgewandelten Ausführungsform,
- Fig. 15 eine Vorderansicht zu Figur 14,
- Fig. 16 eine perspektivische Teilansicht einer dritten abgewandelten Ausführungsform zu Figur 13,
- Fig. 17 eine Aufsicht auf eine vierte abgewandelte Ausführungsform zu Figur 13,
- Fig. 18 eine Seitenansicht zu Figur 17.

Die in Figur 1 dargestellte Analysevorrichtung 1 besteht im wesentlichen aus einem Sondenkopf 2 mit einer in die Haut einstechbaren Meßsonde (Einstechsonde) 3 und einer Meß- und Auswerteeinheit 4. Die Meß- und Auswerteeinheit 4 hat im dargestellten bevorzugten Fall zwei räumlich ge-

trennte Teile, nämlich eine gemeinsam mit dem Sonden-kopf 2 am Körper des Patienten tragbare Elektronikeinheit 5, die vorzugsweise nur diejenigen elektronischen Elemente enthält, die erforderlich sind, um das Meßlicht in die Sonde 3 einzuspeisen und an dem aus der Sonde 3 zurückkommenden Meßlicht eine für die Konzentration des Analyten charakteristische Veränderung zu messen. Die dabei resultierenden Meßsignale werden in der Elektronik-einheit 5 gespeichert und zur Auswertung - vorzugsweise drahtlos - an eine zentrale Auswerteelektronik 6 übertragen, die der zweite Bestandteil der Meß- und Auswerteeinheit 4 ist und elektronische Mittel zum Empfangen der Meßsignale und zur Weiterverarbeitung in der jeweils benötigten Art und Weise aufweist.

Einzelheiten der Funktion der Meß- und Auswerteeinheit und der Verteilung dieser Funktion auf die beiden dargestellten Komponenten 5 und 6 hängen von dem jeweiligen Einzelfall ab. Beispielsweise kann es zweckmäßig sein, daß die Elektronikeinheit 5 ein ausreichendes Maß an Intelligenz enthält, um Konzentrationswerte des zu bestimmenden Analyten zu ermitteln und mittels eines Display anzuzeigen. Die Auswerteelektronik 6 erfüllt langfristigere Aufgaben, insbesondere die längerfristige Speicherung der Meßdaten, die Darstellung von Kurven etc. Wenn die Analysevorrichtung zur Bestimmung der Blutglucose bei Diabetikern ausgebildet ist, kann es beispielsweise zweckmäßig sein, die Blutglucosewerte laufend an der Elektronikeinheit anzuzeigen und beim Unter- bzw. Überschreiten bestimmter Grenzwerte ein Alarmsignal auszulösen. Die Auswerteelektronik dient dann dazu, Daten für die Verwendung durch den Arzt zu speichern und möglicherweise Insulindosierungen für die Therapie des Patienten zu berechnen.

Nähere Einzelheiten der Elektronikeinheit 5 und der Meßsonde 2 sind in den Figuren 2 und 3 zu erkennen. In der Elektronikeinheit 5, die in Figur 2 mit abgenommenem Deckel dargestellt ist, befindet sich mindestens eine Lichtquelle 8 zur Erzeugung des Meßlichts. Im dargestellten Fall sind fünf Halbleiterlichtquellen 9 (Leuchtdioden oder Laserdioden) vorgesehen, deren Licht durch eine Strahl-Zusammenfassungseinheit (beam combiner) zusammengefaßt wird. Der resultierende Lichtstrahl wird in ein faseroptisches Kabel 11 eingespeist, durch das die Elektronikeinheit 5 mit der Sonde 2 verbunden ist.

In dem Sondenkopf 2 ist die Einstechsonde 3 mit Hilfe von zwei Haltescheiben 14 und 15 gelagert (Fig.3). Die obere Haltescheibe 15 dient zugleich als Zugentlastung und Führung für das faseroptische Kabel 11. Zur Befestigung an der Haut ist eine Hautkontaktscheibe 16 vorgesehen, die beispielsweise eine klebende Unterseite 17 haben kann, um die Sonde 3 an der Hautoberfläche zu befestigen. Statt der dargestellten senkrechten Orientierung zwischen der Einstechsonde 2 und der Hautkontaktscheibe 16 kann auch eine Anordnung vorgesehen sein, bei der die Einstechsonde unter einem kleineren Winkel als  $90^\circ$  in die Haut eindringt, wobei Winkel zwischen  $30^\circ$  und  $60^\circ$  zur Hautoberfläche bevorzugt sind. Dadurch kann eine relativ lange Einstechsonde verwendet und dennoch die Eindringtiefe unterhalb einer aus physiologischen Gründen gewünschten Obergrenze gehalten werden.

Die Einstechsonde 3 besteht im wesentlichen aus einer mit Löchern 19 perforierten Kanüle 18 aus einem physiologisch unbedenklichen Material (zum Beispiel Edelstahl), in der zwei Faserstrecken 20 und 21 einer Lichtleitfaser 22 parallel verlaufen sowie einem im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 angeordneten prismatischen Reflektor 24.

Der Reflektor 24 ist so an die distalen Enden der Faserstrecken 20 und 21 angekoppelt, daß über eine der Fasern (einleitende Faserstrecke 20) eingekoppeltes Licht in die andere Faser (rückleitende Faserstrecke 21) zurückreflektiert wird.

Bei der dargestellten Ausführungsform verlaufen in dem faseroptischen Kabel 11 zwei Lichtleitfaserstrecken innerhalb einer flexiblen Umhüllung 12 parallel. Das Meßlicht wird von der Strahlzusammenfassungseinheit 10 in die erste (einleitende) Lichtleitfaserstrecke 25 des Kabels 11 eingekoppelt und weiter in die einleitende Faserstrecke 20 der Meßsonde 3 geleitet. Nach Reflexion an dem Reflektor 24 wird es durch die rückleitende Faserstrecke 21 der Meßsonde 3 und eine entsprechende rückleitende Faserstrecke 26 des faseroptischen Kabels 11 in die Elektronikeinheit 5 zurückgeleitet, wo das Meßlicht von einem Detektor 27 detektiert wird.

Bei der dargestellten bevorzugten Ausführungsform sind die einleitenden Faserstrecken 25 und 20 sowie die rückleitenden Faserstrecken 26 und 21 der Sonde 3 und des faseroptischen Kabels 11 jeweils einstückig ausgebildet, d.h. sie bestehen jeweils aus einer durchgehenden Faser eines einheitlichen Fasermaterials. Dies ist im Hinblick auf eine leichte Herstellung und geringe Intensitätsverluste bevorzugt.

Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, die in der Meßsonde 3 verlaufenden Faserstrecken aus einem anderen Material als die außerhalb der Meßsonde (in dem faseroptischen Kabel 11) verlaufenden Faserstrecken herzustellen und das Licht im Bereich des proximalen Endes 28 der Kanüle 18 in die jeweils anschließende Faserstrecke einzukoppeln. Dies ist insbesondere dann sinnvoll, wenn tech-

nologische Schwierigkeiten bestehen, ein für die Gesamtstrecke 25,20 bzw. 26,21 ausreichend langes Stück aus dem Fasermaterial herzustellen, das für die in der Sonde verlaufenden Strecken 20,21 der Lichtleitfaser 22 verwendet wird.

Die Perforationslöcher 19 erstrecken sich über einen Teilabschnitt der Kanüle 18. Die entsprechende Teillänge der in der Kanüle 18 verlaufenden Lichtleitfaser 22 (im dargestellten Fall beider Faserstrecken 21 und 22) wird als Meßabschnitt 30 bezeichnet. In dem Meßabschnitt 30 steht die Außenseite der Lichtleitfaser 22 in dem Hautgewebe über die Perforationslöcher 19 mit der die Kanüle 18 umgebenden interstitiellen Flüssigkeit in Kontakt. Um einen intensiven Austausch zu ermöglichen, ist die Kanüle 18 möglichst stark perforiert. Der Lochdurchmesser hängt wesentlich vom Verfahren der Herstellung der Löcher ab und kann in weiten Grenzen variieren, er sollte bevorzugt zwischen etwa 1  $\mu\text{m}$  und etwa 100  $\mu\text{m}$  liegen. Die Löcher können insbesondere durch Laserbohrverfahren erzeugt werden. Der Flächenanteil der Perforationslöcher an der Oberfläche der Kanüle in dem Meßabschnitt 30 sollte ausreichend groß sein. Derzeit wird ein Porenanteil von mindestens 20%, bevorzugt mindestens 50% angestrebt.

Die Kanüle 18 kann neben der Diagnose des Analyten zugleich dazu dienen, ein Arzneimittel (insbesondere Insulin) subkutan zu applizieren. In diesem Fall enthält das Gehäuse der Elektronikeinheit 5 eine nicht dargestellte Insulinpumpe und das faseroptische Kabel 11 einen nicht dargestellten Schlauch zum Transport des Arzneimittels in die Kanüle 18. Das Arzneimittel strömt in der Kanüle 18 an der Lichtleitfaser 22 vorbei und gelangt durch die Perforationslöcher 19 in das Gewebe. Dadurch wird der Kontakt zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und der

Oberfläche der Lichtleitfaser unterbrochen. Dies kann zur Null-Kalibration der optischen Messung vorteilhaft genutzt werden. Auf dem gleichen Weg kann auch eine Spül-lösung oder eine Kalibrations-Standardlösung zugeführt werden. Bei dieser Ausführungsform ist es vorteilhaft, wenn die Kanüle an ihrem distalen Ende offen ist, so daß die zugeführte Flüssigkeit hier austreten kann. Bei anderen Ausführungsformen ist jedoch eine am distalen Ende geschlossene Kanüle, wie sie in den Figuren 5 und 6 dargestellt ist, bevorzugt. In jedem Fall sollte der in distaler Richtung am meisten vorstehende Abschnitt der Lichtleitfaser 22 gegenüber dem distalen Ende 23 der Kanüle 18 zurücktreten, so daß die empfindliche Lichtleit-faser 22 vollständig von der Kanüle 18 umgeben und durch diese geschützt ist.

Als Lichtquelle für das Meßlicht ist eine Laserlicht-quelle bevorzugt, insbesondere weil sie eine hohe spek-trale Leuchtdichte ermöglicht und sich gut auf die Stirn-flächen sehr dünner Lichtleitfasern fokussieren läßt. La-serlichtquellen sind monochromatisch und haben in der Re-gel eine feste unveränderliche Wellenlänge. In Figur 4 ist dargestellt, in welcher Weise bei der Erfindung eine spektroskopische Messung mit mehreren Laserlichtquellen unterschiedlicher Wellenlängen möglich ist.

Bei der dargestellten Ausführungsform sind für drei ver-schiedene Wellenlängen drei Laser 31 bis 33 vorgesehen. Der Ausgang des ersten Lasers 31 ist unmittelbar in die optische Achse der Anordnung gerichtet. Das Licht der beiden anderen Laser 32 und 33 wird mittels halbdurchläs-siger Spiegel 34 und 35 in die gleiche optische Achse ge-lenkt. Zur Einkopplung in die einleitende Faserstrecke 25,20 ist eine Koppeloptik 36 vorgesehen. Eine zweite Koppeloptik 37 dient dazu, das über die ausleitenden Fa-

serstrecken 21,26 zugeführte Meßlicht auf den Detektor 27 auszukoppeln. Die spektrale Empfindlichkeit des Detektors 27 ist hinreichend breitbandig, daß er sämtliche Wellenlängen der Laser 31 bis 33 detektieren kann.

Selbstverständlich können zur Messung mit mehr als drei Wellenlängen entsprechend mehr Laser verwendet werden. Bevorzugt kommen zur Messung im mittleren Infrarot Quantenkaskadenlaser zum Einsatz.

Eine weitere Besonderheit der in Figur 4 dargestellten Ausführungsform gegenüber Figur 3 besteht darin, daß vor dem Eintritt der Lichtleitfaser 22 in die Kanüle 18 ein Übergang von einer dickeren in dem Kabel 11 verlaufenden Faserstrecke 25 zu einer im Querschnitt dünneren Faserstrecke 20 in der Kanüle 18 stattfindet. Entsprechend findet auf der Austrittsseite ein Übergang von einer dünneren Faserstrecke 21 in der Kanüle 18 zu einer dickeren Faserstrecke 26 in dem Kabel 11 statt. In Figur 4 ist lediglich aus Gründen der Anschaulichkeit dargestellt, daß die Faserstrecken 25 und 26 in entgegengesetzte Richtung verlaufen. In aller Regel wird es zweckmäßiger sein, sie durch ein einziges Kabel 11 zu führen.

Die in Figur 4 dargestellte Verjüngung 38 der Lichtleitfaser 22 vor dem Eintritt in die Kanüle 18 hat den Vorteil, daß in dem faseroptischen Kabel eine verhältnismäßig dicke Lichtleitfaser verwendet werden kann, die sich durch eine bessere mechanische Stabilität und geringere optische Verluste auszeichnet. Darüber hinaus hat es sich nicht nur wegen des geringeren Schmerzes bei einer dünnen Kanüle 18, sondern aus Gründen der Meßempfindlichkeit als vorteilhaft herausgestellt, wenn die Lichtleitfaser in der Kanüle 18 einen sehr kleinen Querschnitt (entsprechend einem Durchmesser von weniger als 0,2 mm) hat.

In der in Figur 4 dargestellten Ausführungsform mit der Verjüngung 38 ist es vorteilhaft, wenn - wie bereits oben erläutert - die Faserstrecken 20,21 getrennt von den Faserstrecken 26,26 hergestellt sind und möglicherweise aus einem anderen Material bestehen. Die Überkopplungsstellen im Bereich des proximalen Endes 28 sind in Figur 4 mit 55 bezeichnet. Die Faserstrecken 20,21 in der Kanüle 18 sind durch einen beidseitig verspiegelten Metallstreifen 56 getrennt. Dadurch wird optisches Übersprechen verhindert. Außerdem können die zu diesem Zweck bevorzugt im Querschnitt halbkreisförmig ausgebildeten Faserstrecken 20,21 bei der Montage des Sensors zunächst an dem Trennstreifen 56 befestigt und dann gemeinsam in die Kanüle eingeführt werden.

In Figur 5 ist eine Einstechsonde 3 dargestellt, bei der ebenso wie bei Figur 3 in der Kanüle 18 zwei Lichtleitfaserstrecken 20,21 parallel verlaufen, wobei das Licht durch eine einleitende Faserstrecke 20 in Richtung auf das distale Ende 23 der Kanüle 18 transportiert wird. Ebenso wie bei Figur 3 findet im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 eine Umlenkung in die Gegenrichtung statt und das Licht wird durch die ausleitende Faserstrecke 21 aus der Kanüle 18 ausgeleitet. Die in Figur 5 dargestellte Ausführungsform unterscheidet sich von der Ausführungsform gemäß Figur 3 hinsichtlich der nachfolgenden Merkmale.

Die Umlenkung des Lichts im Bereich des distalen Endes 23 der Kanüle 18 wird hier durch eine enge Umlenkschleife 39 einer durchgehenden Lichtleitfaser 22 erreicht. Im Gegensatz zu Zitat 4) wird der Bereich der Umlenkschleife 39 nicht zur Messung benutzt. Im Gegenteil wird durch eine verspiegelte Kappe 40 gewährleistet, daß das Licht mit

möglichst geringen Reflexionsverlusten und ohne Auskoppelung umgelenkt wird.

Die Lichtleitfaserstrecken 20 und 21 weisen jeweils eine Verjüngungsstelle 13 auf, an der der Querschnitt der Lichtleitfaser von einem größeren Wert auf einen kleineren Wert übergeht, um dadurch, wie beschrieben, die Anzahl der Reflexionen und die Empfindlichkeit der Messung zu erhöhen. Statt der dargestellten relativ schnellen Übergänge, kann auch eine langsame Verjüngung über den gesamten Meßabschnitt 30 vorteilhaft sein. Es ist auch möglich, in jeder in dem Meßabschnitt 30 verlaufenden Lichtleitfaserstrecke mehrere Bereiche vorzusehen, in denen der Querschnitt der Lichtleitfaser variiert.

Die Lichtleitfaser 22 in Figur 5 ist mit einer Beschichtung 41 versehen, die einerseits die Messung nicht stören darf, andererseits eine oder mehrere der oben erwähnten Aufgaben erfüllt. In Betracht kommen insbesondere folgende Typen von Beschichtungsmaterialien.

Die Beschichtung kann aus einer sehr dünnen (beispielsweise aufgedampften) Metallschicht bestehen. Das Metall (bevorzugt Edelmetall, vor allem Silber) bildet einen Schutz der Lichtleitfaser 22 gegen Korrosion. Außerdem ist es als Abstandshalter für eine die Lichtleitfaser 22 umgebende Membran 42 geeignet. Da der Austritt evaneszenter Wellen schon durch eine sehr dünne metallische Beschichtung erheblich beeinträchtigt wird, sollte sie im Falle von ATR-Messungen unterbrochen sein, so daß auf einem erheblichen Teil der Oberfläche ein unmittelbarer Kontakt zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und der Oberfläche der Lichtleitfaser möglich ist. In Verbindung mit einer dünnen metallischen Beschichtung ist jedoch auch ein anderer Wechselwirkungsmechanismus zwischen dem

in der Lichtleitfaser 22 transportierten Licht und der interstitiellen Flüssigkeit, nämlich über Oberflächenplasmonen, möglich.

Alternativ kann es vorteilhaft sein, die Lichtleitfaser 22 (zumindest in dem Meßabschnitt 30) mit einer Beschichtung aus einem polymeren Material zu versehen. Das verwendete Polymer darf in dem Spektralbereich des Meßlichts nur eine geringe Absorption haben. Auch die polymere Beschichtung dient dem Schutz der Faser vor Korrosion und verhindert als Abstandshalter eine unmittelbare Berührung zwischen der Membranhülle 42 und der Lichtleitfaser 22. Nach derzeitigem Kenntnisstand kommen als geeignete Polymere insbesondere folgende Materialien in Betracht: Polytetrafluorethylen, Polyisobutylen, Polycarbonat.

Besonders bevorzugt ist eine polymere Beschichtung, die analytanreichernde Eigenschaften hat. Für nichtmedizinische ATR-Meßverfahren ist dies in den Zitaten 8) und 9) beschrieben. Eine Beschichtung, die diese Eigenschaften hat, muß jeweils für den gewünschten Analyten experimentell gefunden werden.

Eine weitere Besonderheit der in Figur 5 dargestellten Ausführungsform besteht darin, daß eine die Lichtleitfaser 22 in dem Meßabschnitt 30 umhüllende Membran 42 vorgesehen ist. Wie bereits erwähnt, verhindert die Membran den Zutritt hochmolekularer Substanzen an die Oberfläche der Lichtleitfaser 22, wodurch eine verbesserte Meßgenauigkeit mit verhältnismäßig geringem meßtechnischem Aufwand erreicht werden kann. Selbstverständlich muß dabei durch geeignete Abdichtungsmaßnahmen erreicht werden, daß die interstitielle Flüssigkeit nicht durch verbleibende Spalten in einem praktisch störenden Umfang an die Lichtleitfaser 22 gelangen kann. Im dargestellten Fall ist

beispielsweise die Kanüle 18 durch einen Tropfen 44 Epoxidharz verschlossen, der gleichzeitig die untere Abdichtung der Membran 42 sicherstellt.

Geeignete Membranmaterialien, die die mechanischen, chemischen und Dialyseeigenschaften für die vorliegende Anwendung haben, sind von sogenannten Mikrodialyseverfahren bekannt. Hierzu kann insbesondere verwiesen werden auf:

10) US-Patent 4,694,832

und die darin zitierten Literaturstellen

Besonders geeignete Membranmaterialien wurden weiter oben bereits erwähnt.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß die vorteilhafte Wirkung einer die Lichtleitfaser 22 umhüllenden Membran 42 dadurch negativ beeinflußt werden kann, daß die Membran die Lichtleitfaser 22 unmittelbar berührt. Der Lichttransport des Meßlichts in der Lichtleitfaser 22 kann dadurch in einer für die Meßgenauigkeit sehr ungünstigen Weise beeinträchtigt werden. Deswegen ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt, daß die Membran von der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser 22 im wesentlichen beabstandet ist. "Im wesentlichen beabstandet" ist dabei dahingehend zu verstehen, daß eventuell verbleibende Berührungsflächen zwischen der Membran und der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser 22 so klein sind, daß die Meßgenauigkeit hierdurch nicht in einem störenden Umfang beeinträchtigt wird. Die Berührungsfläche sollte jedenfalls weniger als 50%, bevorzugt weniger als 20% und besonders bevorzugt weniger als 10% der Oberfläche der Lichtleitfaser 22 in dem Meßabschnitt 30 betragen. Auch die Größe des Abstandes zwischen der Lichtleitfaser 22 und der Membran (dort wo sie beabstan-

det sind) ist für die Meßgenauigkeit bedeutsam. Mindestens sollte er dem zweifachen, bevorzugt mindestens dem dreifachen der Wellenlänge des Meßlichts entsprechen. Der maximale Abstand resultiert aus den Abmessungen der Bauteile und dem Erfordernis eines ausreichend schnellen Diffusionsaustauschs. Er liegt in der Praxis unter 100  $\mu\text{m}$ . Als Abstandshalter kann - wie in Figur 5 dargestellt - eine Beschichtung 41 der Lichtleitfaser 22 dienen. Der Abstand zwischen der Membran 42 und der Lichtleitfaser 22 ist nicht erforderlich, wenn die Membran in dem Spektralbereich des Meßlichtes keine störende optische Absorption hat.

In Figur 6 ist eine alternative Möglichkeit zur Erzeugung eines Abstands zwischen der Lichtleitfaser 22 und der Membran 42 dargestellt. Die Membran 42 ist hier auf die innere Oberfläche der Kanüle 18 beschichtet. Die Lichtleitfaser 22 ist mit Abstandsringen 43, welche bevorzugt aus einem im Infrarotbereich nicht oder nur schwach absorbierenden Material bestehen, in der Kanüle 18 fixiert. Alternativ - wenn auch nach derzeitigem Kenntnisstand weniger bevorzugt, besteht auch die Möglichkeit, die Membran auf der äußeren Oberfläche der Kanüle 18 aufzubringen, wobei der Abstand zu der Oberfläche der Lichtleitfaser 22 dann selbstverständlich durch die Wand der Kanüle 18 gewährleistet wird.

Eine weitere Besonderheit der in Figur 6 dargestellten Ausführungsform besteht darin, daß innerhalb der in diesem Fall unten geschlossenen Kanüle 18 in dem Meßabschnitt 30 nur eine Lichtleitfaserstrecke 45 verläuft, an deren distalem Ende 46 eine Verspiegelung 47 beispielsweise aus Gold vorgesehen ist, durch das das Licht in die gleiche Lichtleitfaserstrecke 45 zurückreflektiert wird.

Bei der in Figur 6 dargestellten Ausführungsform ist es erforderlich, das Meßlicht in geeigneter Weise in die einzige Lichtleitfaserstrecke 45 ein- und wieder aus dieser auszukoppeln. Eine Möglichkeit hierzu ist in Figur 7 schematisch dargestellt. Aus dem Licht einer breitbandig emittierenden Lichtquelle 50 wird mittels eines Bandpaß-Spektralfilters 51 der gewünschte Wellenlängenbereich selektiert. Das resultierende Licht fällt durch einen Strahlteiler 52 über eine Koppelloptik 53 in die Lichtleitfaser 22. Nach Reflexion an dem Reflektor 47 fällt das Licht durch die Koppelloptik 53 auf den Strahlteiler 52 zurück und wird von diesem in den Detektor 27 reflektiert. Statt der breitbandigen Lichtquelle 50 kann auch in diesem Fall eine Anordnung mehrerer Laser (wie bei Figur 4) eingesetzt werden.

Figur 8 zeigt einen Querschnitt durch eine Einstechsonde 3, die ähnlich Figur 6 aufgebaut ist, jedoch weist die Lichtleitfaser 22 eine Beschichtung 60 auf, die aus Diamant bzw. diamantartigem Kohlenstoff (diamond like carbon, DLC) besteht. Die Beschichtung umgibt die Lichtleitfaser über die gesamte Länge des Meßabschnitts 30 vorzugsweise vollständig. Eine solche Diamantbeschichtung stellt einen wirksamen Schutz des Materials der Lichtleitfaser 22 gegen Korrosion dar. Außerdem ist sie vorteilhaft im Hinblick auf die Biokompatibilität. Sie ermöglicht sogar die Verwendung toxischer Substanzen, wie beispielsweise einer TlJ-TlBr-Mischung für die Lichtleitfaser.

Vorzugsweise wird die Diamantbeschichtung 60 durch Abscheiden aus der Gasphase hergestellt, wobei ein Nieder temperatur-CVD-Prozeß besonders bevorzugt ist.

Die Beschichtung eines Lichtleiters mit einer Diamant-schicht ist aus der WO 97/06426 bekannt. Gemäß dieser Literaturstelle soll die Diamantschicht stets einen kleineren Brechungsindex als der Lichtleiter haben. Dadurch soll sichergestellt werden, daß - ebenso wie bei dem im allgemeinen bei Lichtleitfasern weitgehend gebräuchlichen "Cladding" - die für den Lichttransport in der Lichtleitfaser erforderliche Totalreflexion nicht gefährdet wird. Im Gegensatz zu diesem Stand der Technik wird bei der vorliegenden Erfindung bevorzugt eine Beschichtung - insbesondere aber nicht ausschließlich aus Diamant - eingesetzt, deren Brechungsindex größer oder mindestens ebenso groß wie der der Lichtleitfaser ist. Wenn diese Schicht sehr dünn ist, geht die Totalreflexion nicht verloren. Vielmehr ergibt sich eine effektive Wechselwirkung des in der Lichtleitfaser transportierten Lichts über das umgebende evaneszente Feld mit der die Beschichtung umgebenden Flüssigkeit. Dieses Verhalten gilt insbesondere bei einer Ausführungsform mit einem Lichtleiter aus einem Silberhalogenid, der mit einer Diamantschicht beschichtet ist.

In Figur 8 ist eine weitere Möglichkeit dargestellt, einen Abstand zwischen der Lichtleitfaser 22 und der Membran 42 zu realisieren, nämlich mittels in Längsrichtung der Kanüle verlaufender Metalldrähte (vorzugsweise aus Gold).

Figur 9 zeigt eine vorteilhafte Gestaltung des proximalen Endes 62 einer Meßsonde 3. In dem dargestellten Fall ist eine trennbare (steckbare) Verbindung zwischen dem zur Lichtzuführung dienenden faseroptischen Kabel 11 und der in der Kanüle verlaufenden Faserstrecke der Lichtleitfaser 22 vorgesehen. Ein insgesamt mit 64 bezeichnetes Verschlußstück ist auf das proximale Ende 66 der Kanüle

18, das man auch als Koppelende bezeichnen kann, aufsteckbar. Es weist einen Halterungskragen 65 auf, der die Lichtleitfaser 22 spielfrei und abdichtend umschließt. Zweckmäßigerweise ist deshalb das Verschlußstück 64 aus einem hinreichend elastischen Material gefertigt. Die Lichtleitfaser 22 ragt mit ihrem proximalen und verdickten Ende 66 in einen in dem Verschlußstück 64 ausgebildeten Koppelhohlraum 67 hinein, welcher so groß ausgestaltet ist, daß zwischen seinen Begrenzungswänden und dem darin befindlichen Abschnitt der Lichtleitfaser ein Freiraum vorhanden ist. An dem in den Koppelhohlraum 67 eindringenden Teil der Lichtleitfaser 22 ist ein Heizfilm 68, beispielsweise aus einer Nickel-Chrom-Legierung vorgesehen, der über Heizleitungen 69 mit Heißanschlüssen 70 verbunden ist, über die elektrische Leistung zugeführt werden kann.

Weiterhin ist an dem in den Koppelhohlraum 67 eindringenden Teil der Lichtleitfaser 22 ein Temperaturmeßfilm 71, beispielsweise in Form eines Pt-100-Schichtmeßwiderstandes, aufgebracht, der über Meßleitungen 72 mit Meßanschlüssen 73 verbunden ist. An der oberen Abschlußfläche des Verschlußstückes 64 ist ein Fixierkragen 74 ausgebildet, in den eine Koppellinse 75 zum Ein- und Auskoppeln von Licht in die proximale Stirnfläche 76 der Lichtleitfaser 22 eingefügt ist.

Diese Ausführungsform ist besonders vorteilhaft, wenn die Lichtleitfaser 22 aus Diamant besteht. Durch die sehr hohe Wärmeleitfähigkeit des Diamants kann trotz des sehr geringen Querschnitts der Lichtleitfaser 22 mittels des Heizfilms 68 und des Temperaturmeßfilms 71 eine wirksame Temperierung des Meßabschnittes der Lichtleitfaser 22 erfolgen, obwohl diese relativ weit von dem Meßabschnitt 30 entfernt am proximalen Ende der Lichtleitfaser 22 in dem

Verschlußstück 64 angeordnet sind. Die genaue Temperaturmessung mittels des Temperaturmeßfilms 71 oder eines anderen Temperaturmeßelementes kann vorteilhaft bei der Auswertung der spektralen Messungen verwendet werden, um Temperatureinflüsse zu kompensieren.

Eine Lichtleitfaser 22 der gewünschten kleinen Abmessungen läßt sich vorzugsweise durch Herausarbeiten aus einer durch Ablagerung aus der Gasphase hergestellten dünnen Diamantschicht erzeugen. Die Herstellung von Diamantschichten mit Hilfe des CVD-Verfahrens ist bekannt und wird beispielsweise im Zusammenhang mit einem Enzym-Glucosesensor in der Publikation

C.E. Troupe et al. "Diamond-based glucose sensors" in Diamond and Related Materials, 1968, 575 bis 580

beschrieben: Um aus einer nach dem CVD-Verfahren auf einem Substrat erzeugten Schicht eine dünne nadelförmige freitragende Lichtleitfaser, wie sie in Figur 9 dargestellt ist, herauszuarbeiten, wird zweckmäßigerweise zunächst ihre Oberfläche glatt poliert. Danach wird das gewünschte seitliche Profil mittels eines Laser ausgeschnitten. Schließlich wird das Substrat, auf dem der CVD-Prozeß stattgefunden hat, durch Ätzen entfernt. Dabei sollten Verfahren verwendet werden, die möglichst glatte Oberflächen erzeugen.

Bei Verwendung eines Lichtleitfasermaterials, das als dünne Schicht auf einem Substrat hergestellt wird, wie insbesondere Diamant, Silizium und Germanium, kann es vorteilhaft sein, die Lichtleitfaser zusammen mit dem Substrat in die Kanüle zu integrieren. Eine solche Anordnung ist in Figur 10 stark schematisiert dargestellt. Auf einem im Querschnitt rechteckigen Substrat 80 befindet sich die im Querschnitt ebenfalls rechteckige Lichtleit-

faser 22. Zur stirnseitigen Einkopplung des Lichts von einem faseroptischen Kabel 11 ist eine Freistrahleinkopplungsoptik 81 vorgesehen. Sie kann beispielsweise wie in Figur 9 durch ein Verschlußstück 64 mit Koppellinse 75 ausgebildet sein.

Die Kanüle 18 ist in Figur 10 in übertriebener Größe dargestellt. In Anbetracht der im Rahmen der Erfindung gewünschten extrem kleinen Abmessungen der Kanüle 18 erscheint es zunächst problematisch, in deren kleines Lumen mit einem Durchmesser von beispielsweise weniger als 0,5 mm nicht nur eine Lichtleitfaser, sondern zusätzlich eine Substratschicht zu integrieren. Die Kombination CVD-Lichtleitfaserschicht mit Substrat ist jedoch insofern besonders vorteilhaft, als ein stabiles bruchfestes Substratmaterial verwendet werden kann, das bei kleinem Querschnitt der Lichtleitfaserschicht 22 hohe Festigkeit verleiht. Aus der Halbleitertechnologie stehen bewährte Verfahren zur mikromechanischen Bearbeitung entsprechender Schichten zur Verfügung, so daß es durchaus möglich ist, das Schichtpaket 22,80 in den gewünschten extrem kleinen Abmessungen und in guter Festigkeit herzustellen.

Von den für die CVD-Diamantbeschichtung gebräuchlichen Materialien ist insbesondere Molybdän im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeignet, wenn dessen Oberfläche so bearbeitet ist, daß sie spiegelnd glänzt. Das für andere Zwecke ebenfalls gebräuchliche Substratmaterial Silizium ist für eine Diamant-Lichtleitfaser hingegen ungeeignet, weil der Brechungsindex eines transparenten Substratmaterials niedriger als der des Lichtleitfasermaterials sein muß. Generell kommen für das Substrat Materialien in Betracht, die einen im Vergleich zu dem Material der Lichtleitfaser kleineren Brechungsindex und eine möglichst ge-

ringe Dämpfung aufweisen, wie beispielsweise Metall, Quarz, Saphir oder Keramik.

Die Figuren 11 und 12 zeigen im Querschnitt unterschiedliche Anordnungen der Lichtleitfaser bezüglich des Substrats 80. Bei der in Figur 11 dargestellten Anordnung ist das Substrat 80 beidseitig mit im Querschnitt rechteckigen Lichtleitfasern 22 versehen, wobei diese - ähnlich wie bei der Ausführungsform nach Figur 1 - eine einleitende Faserstrecke 20 und eine rückleitende Faserstrecke 21 bilden. Die Umlenkung am distalen Ende kann beispielsweise mittels eines prismatischen Reflektors ähnlich wie bei Figur 3 und 4 erfolgen.

Bei der in Figur 12 dargestellten Variante befinden sich auf einer Seite des Substrats sowohl die einleitende Faserstrecke 20 als auch die ausleitende Faserstrecke 21. In diesem Fall erfolgt die Umlenkung am distalen Ende zweckmäßigerweise durch eine U-förmige Formgebung der Lichtleitfaser 22 ähnlich wie bei Figur 5. Sowohl bei Figur 11 als auch bei Figur 12 ist auf der Innenseite der Kanüle 18 eine Membran wie bei den Figuren 5 und 6 vorgesehen. Der Vergleich der Figuren 11 und 12 zeigt, daß die Perforationslöcher 19 der Kanüle 18 ganz unterschiedliche Größen haben können. Auch ihre Form kann unterschiedlich sein. Neben einer runden Gestaltung kommt auch eine längliche schlitzzartige Formgebung der Perforationslöcher 19 in Betracht.

Wie in Figur 11 zu erkennen ist, kann der gewünschte Abstand zwischen der Lichtleitfaser 22 und der Membran 42 bei dieser Ausführungsform durch eine geeignete Querschnittsformgebung des Substrats 80 sichergestellt werden.

Die Verwendung eines auf einem Substrat befindlichen dünnen Schichtmaterials wirft besondere Probleme hinsichtlich der Ankopplung des von einer Elektroneinheit (wie bei den Figuren 1 und 2) über ein faseroptisches Kabel zugeführten Lichts auf. In den Figuren 13 bis 18 sind verschiedene Ausführungsformen dieser Ankopplung dargestellt, wobei jeweils die einleitende Faserstrecke eines für die Zuführung des Lichtes dienenden faseroptischen Kabels (wie bei Figur 3) mit 25 und die anschließende einleitende Faserstrecke der Meßsonde mit 20 bezeichnet ist. Selbstverständlich können die gleichen Prinzipien auch für die Überkopplung des Lichts zwischen den entsprechenden rückleitenden Faserstrecken 26, 21 bzw. eine Lichtleitfaser 22, die wie bei Figur 10 gleichzeitig zum Einleiten und Rückleiten des Lichts dient, verwendet werden.

Bei der in Figur 13 dargestellten Ausführungsform ist die Faserstrecke 25 des zur Zuführung verwendeten faseroptischen Kabels an die im Querschnitt rechteckige Faserstrecke 20 der Lichtleitfaser 22 dadurch angekoppelt, daß sie randseitig angepreßt ist. Dieses Verfahren eignet sich in Fällen, bei denen eine der miteinander zu verkopplenden optischen Fasern (hier die Faserstrecke 25) im Vergleich zu der anderen Faser (hier 20) eine geringere Härte hat. Dies gilt insbesondere, wenn die eine Lichtleitfaser 20 aus Diamant und die andere Lichtleitfaser 25 aus einem vergleichsweise weichen Material wie insbesondere einem Silberhalogenid hergestellt ist. Besonders geeignet ist  $\text{AgBr}_x\text{Cl}_{1-x}$  mit  $x=0,75$ . Die aufgepreßte Faser 25 weist endseitig eine Abschrägung 82 auf, durch die ein weitgehend kontinuierlicher Strahlungsübertritt zwischen den Fasern 25 und 20 erreicht wird. Die Ausführungsform erlaubt eine einfache justagefreie Realisierung der optischen Ankopplung.

Die in Figur 14 in Seitenansicht und in Figur 15 in Vorderansicht dargestellte Ausführungsform stimmt weitgehend mit der gemäß Figur 13 überein, wobei jedoch die optische Faser 25 auf die optische Faser 20 unter Kontaktierung des Substrats 80 aufgepreßt ist, so daß die Faser 25 die Faser 20 endseitig vollständig umschließt. Dies erleichtert die Herstellung in großen Stückzahlen.

Die in den Figuren 13 bis 15 dargestellte Preßkopplung zur Verbindung der Lichtleiter ist grundsätzlich auch in Fällen verwendbar, bei denen die in der Kanüle verlaufende Faserstrecke sich nicht auf einem Substrat befindet, sondern freitragend in der Kanüle 18 verläuft. Beispielsweise kann ein Lichtleiter in Form einer Diamantnadel in eine Silberhalogenidfaser eingepreßt werden.

Bei der in Figur 16 dargestellten Ausführungsform ist die optische Ankopplung ohne unmittelbaren Kontakt zwischen den Fasern 25 und 20 realisiert. Das dargestellte Ende der Faser 25 ist in eine in dem Substrat 80 vorgesehene Nut eingelegt, die als Positioniergraben 83 bezeichnet wird. Sie dient dazu, die Faser 25 exakt vor der gegenüberliegenden Stirnseite der Faser 20, die auf dem Substrat 80 fixiert ist, zu positionieren. Zwischen den gegenüberliegenden Stirnseiten der Fasern 20 und 25 ist ein Freiraum mit freier Strahlausbreitung vorgesehen, wobei das der Faser 20 zugewandte Ende der Faser 25 abgerundet ist, um einen fokussierenden Linseneffekt zu bewirken.

Die Figuren 17 und 18 zeigen in Aufsicht bzw. Seitenansicht eine Ausführungsform, bei der die in der Sonde verlaufende Faserstrecke 20 in Querrichtung aufgeweitete Endabschnitte 84 aufweist, an die stirnseitig unter Querschnittsanpassung die Faserstrecke 25 eines zur Lichtzu-

führung dienenden faseroptischen Kabels mit sich verjüngendem Taper-Übergang 85 angefügt ist. Durch diese Gestaltung wird ein möglichst effektiver Strahlungsübergang an der im Querschnitt sprungfrei ausgebildeten Übergangsstelle bewirkt.

### Ansprüche

1. Analysevorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in vivo im Körper eines Patienten, umfassend  
eine Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle (18) und eine in der Kanüle (18) verlaufenden Lichtleitfaser (22), durch die von einer Lichtquelle (8) ausgehendes, in die Lichtleitfaser (22) eingekoppeltes Licht in die Kanüle (18) und somit bei in die Haut eingestochener Meßsonde in das Körperinnere geleitet wird, wobei das in der Lichtleitfaser (22) transportierte Licht in der Meßsonde (3) durch unmittelbare reagenzfreie Wechselwirkung mit der Lichtleitfaser in dem Körperinneren umgebender interstitieller Flüssigkeit eine für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung erfährt und  
eine Meß- und Auswerteeinheit (4), um die Veränderung zu messen und aus der Veränderung eine Information über die Gegenwart des Analyten in dem Körper zu gewinnen,  
**dadurch gekennzeichnet, daß**  
die Kanüle (18) mindestens auf einem als Meßabschnitt (30) dienenden Teilabschnitt ihrer in die Haut einstechbaren Länge penetrierbar ist, so daß die interstitielle Flüssigkeit durch die Kanülenwand zu einem in der Kanüle (18) verlaufenden Meßabschnitt der Lichtleitfaser gelangt und die für die Gegenwart des Analyten charakteristische Veränderung des Lichtes aus einer Wechselwirkung mit der interstitiellen Flüssigkeit in dem Meßabschnitt resultiert.

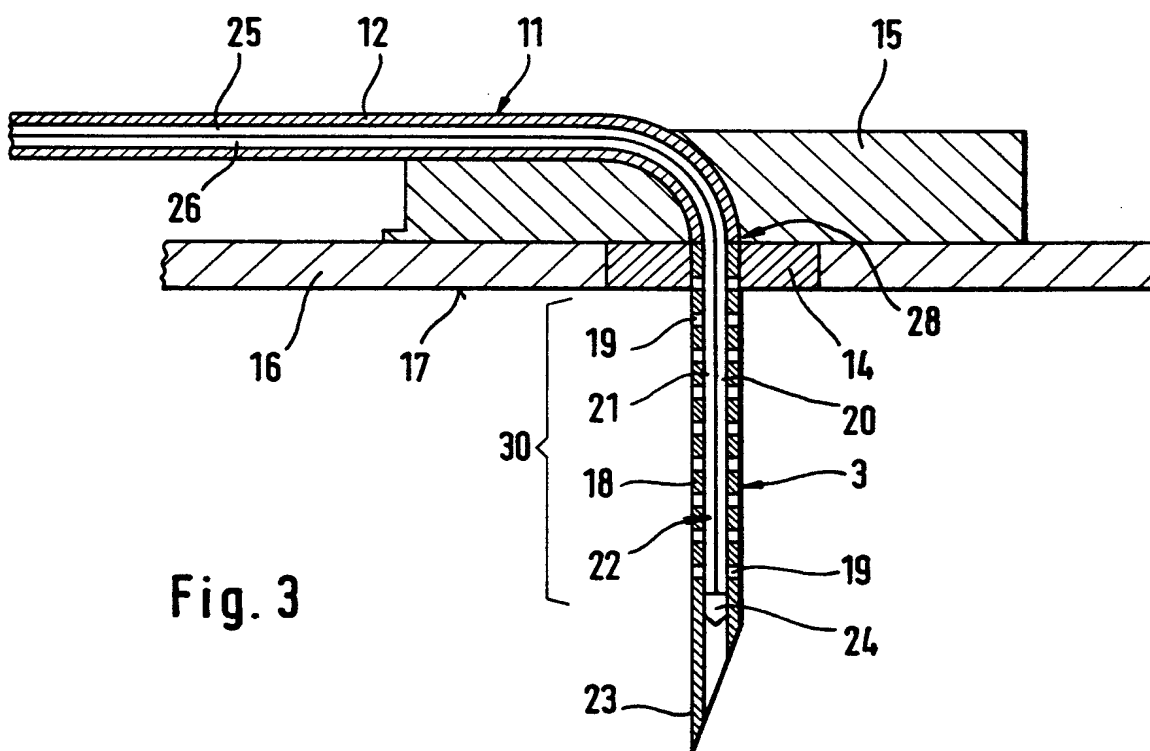
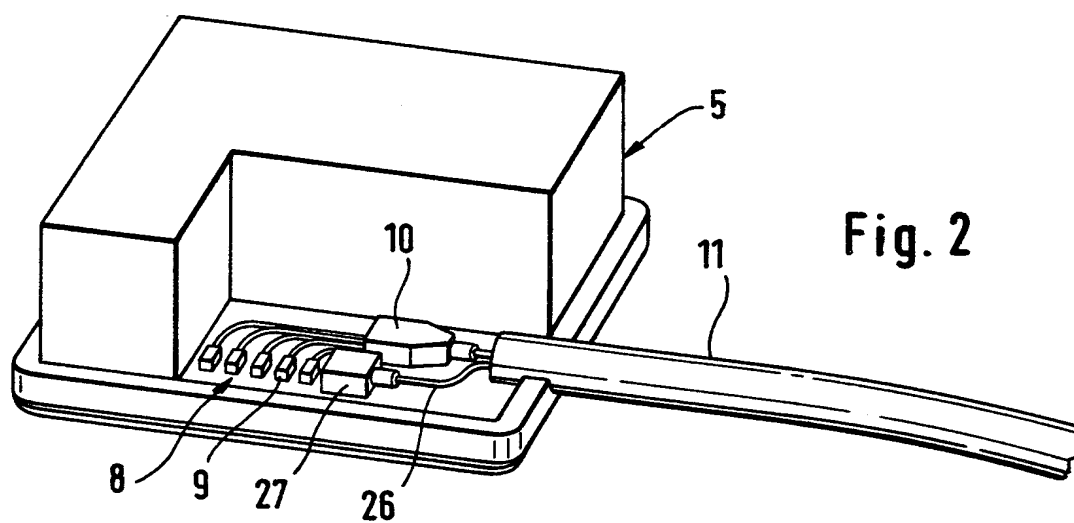
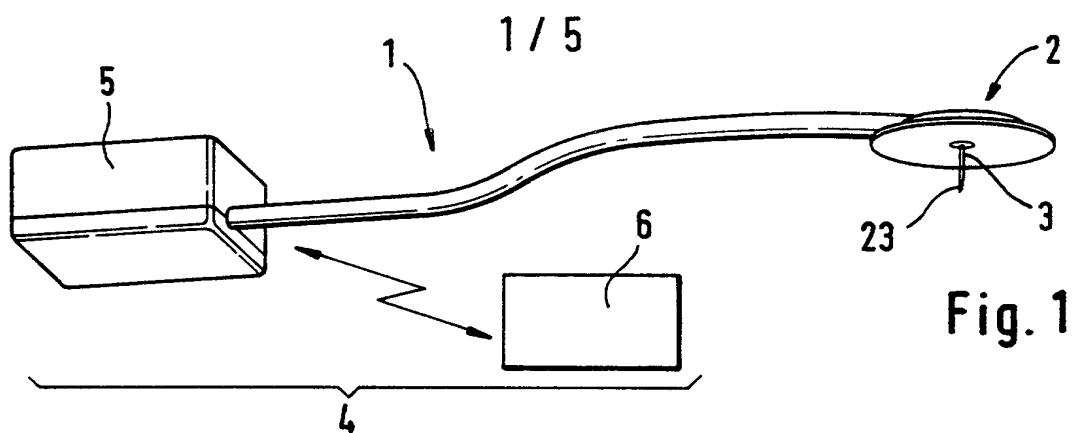
2. Analysevorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Querschnitt der Lichtleitfaser (22) in dem Meßabschnitt (30) variiert.
3. Analysevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Kanüle (18) in dem Meßabschnitt (30) nur eine Lichtleitfaserstrecke (45) verläuft, an deren distalem Ende eine Verspiegelung (47) vorgesehen ist, durch die das Licht in die gleiche Lichtleitfaserstrecke (45) zurückreflektiert wird.
4. Analysevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Kanüle (18) in dem Meßabschnitt (30) zwei Lichtleitfaserstrecken (20,21) parallel verlaufen, wobei das Licht durch die eine Lichtleitfaserstrecke (20) in Richtung auf das distale Ende (23) der Kanüle (18) transportiert, in dem Bereich des distalen Endes (23) der Kanüle (18) umgelenkt und durch die andere Lichtleitfaserstrecke (21) ausgeleitet wird.
5. Analysevorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Umlenkung des Lichts im Bereich des distalen Endes (23) der Kanüle (18) ein prismatischer Reflektor (24) angeordnet ist.
6. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtleitfaser (22) wenigstens in dem Meßabschnitt von einer Beschichtung umgeben ist.
7. Analysevorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beschichtung (41) metallisch ist.

8. Analysevorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beschichtung (41) polymer ist.
9. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beschichtung (41) Analyt-anreichernde Eigenschaften hat.
10. Analysevorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beschichtung (60) aus synthetischem Diamant einschließlich diamantartigem Kohlenstoff (diamond like carbon, DLC) besteht.
11. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beschichtung (60) einen mindestens ebenso großen Brechungsindex wie der Lichtleiter hat.
12. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Meßabschnitt (30) der Lichtleitfaser (22) von einer semipermeablen Membran (42) derartig umhüllt ist, daß die interstitielle Flüssigkeit in dem Meßabschnitt nur durch die Membran (42) an die Oberfläche der Lichtleitfaser (22) gelangt.
13. Analysevorrichtung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Membran (42) innerhalb der Kanüle (18) angeordnet ist.
14. Analysevorrichtung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Membran (42) von der äußeren Oberfläche der Lichtleitfaser im wesentlichen beabstandet ist.

15. Analysevorrichtung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Beabstandung mittels einer Beschichtung der Lichtleitfaser (22), mittels eines in Längsrichtung in der Kanüle (18) zwischen der Lichtleitfaser (22) und der Membran (42) verlaufenden Metalldrahtes (61) oder mittels eines in seinen Querschnittsdimensionen über die Abmessungen der Lichtleitfaser (22) hinausragenden Substrates (80) bewirkt wird.
16. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Membran (42) auf Polycarbonat basiert.
17. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wechselwirkung des in der Lichtleitfaser (22) transportierten Lichts mit der interstitiellen Flüssigkeit auf dem Eindringen eines evaneszenten Feldes in die interstitielle Flüssigkeit basiert.
18. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wellenlänge des von der Lichtquelle (8) ausgehenden Lichts zwischen 7  $\mu\text{m}$  und 13  $\mu\text{m}$  liegt.
19. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtquelle (8) mindestens einen Quantenkaskadenlaser (31-33) aufweist.
20. Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und 11 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Material der Lichtleitfaser (22) ausgewählt ist aus der

Gruppe bestehend aus Silberhalogenid, Chalcogenid-Glas, synthetischem Diamant einschließlich diamantartigem Kohlenstoff (diamond like carbon, DLC), Silizium und Germanium.

21. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtleitfaser (22) aus einem durch Abscheiden aus der Gasphase auf einem Substrat erzeugten Schicht herausgearbeitet ist.
22. Analysevorrichtung nach Anspruch 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Lichtleiter zusammen mit dem Substrat (80) in die Kanüle (18) integriert ist.
23. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß an der Lichtleitfaser (22) im Bereich des proximalen Endes der Kanüle (18) ein Heizelement (68) und/oder ein Temperaturmeßelement (71) angebracht ist.
24. Analysevorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß an die Lichtleitfaser (22,20) eine optische Faser (25) mit im Vergleich zu dem Material der Lichtleitfaser (22,20) geringerer Härte durch Pressen angefügt ist.



2 / 5

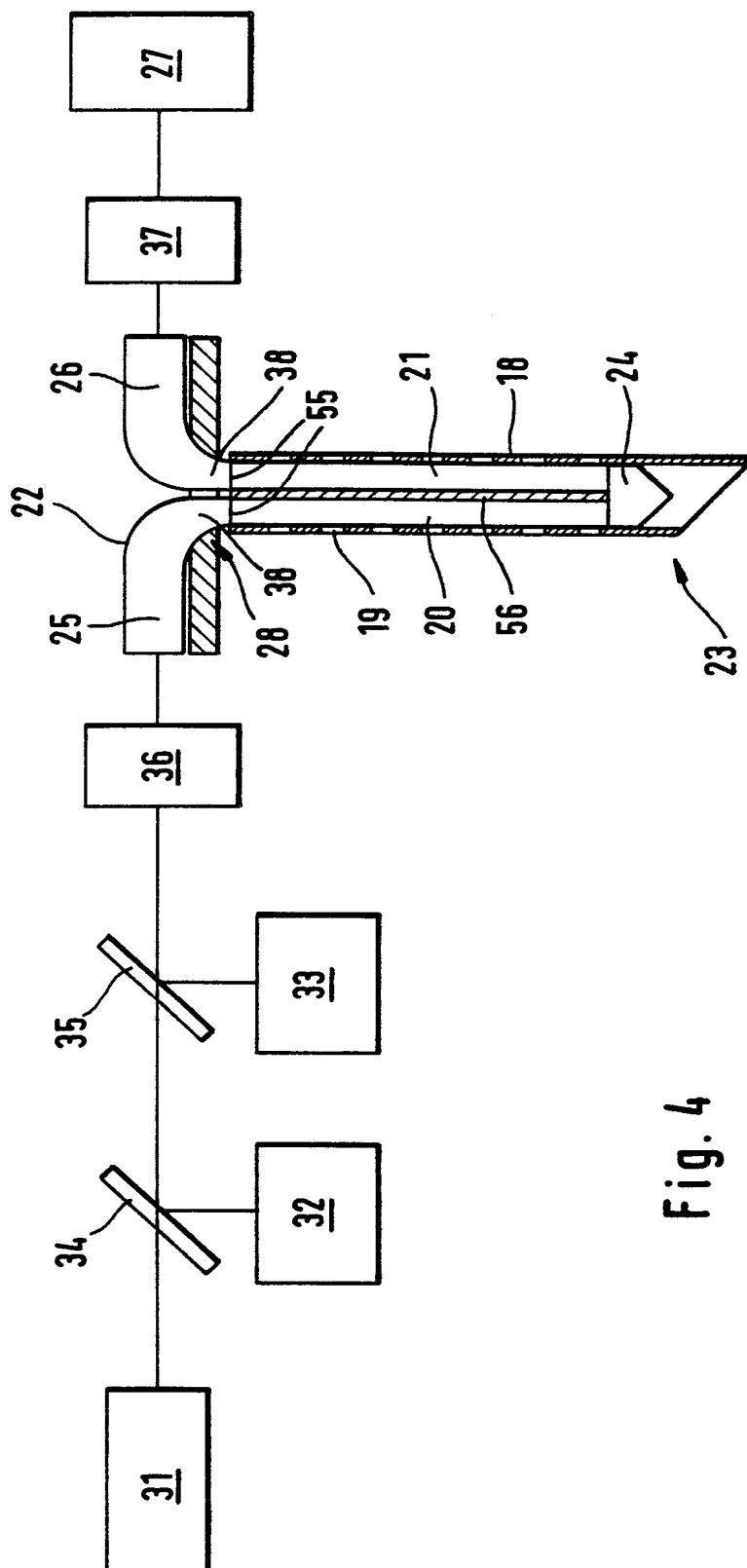
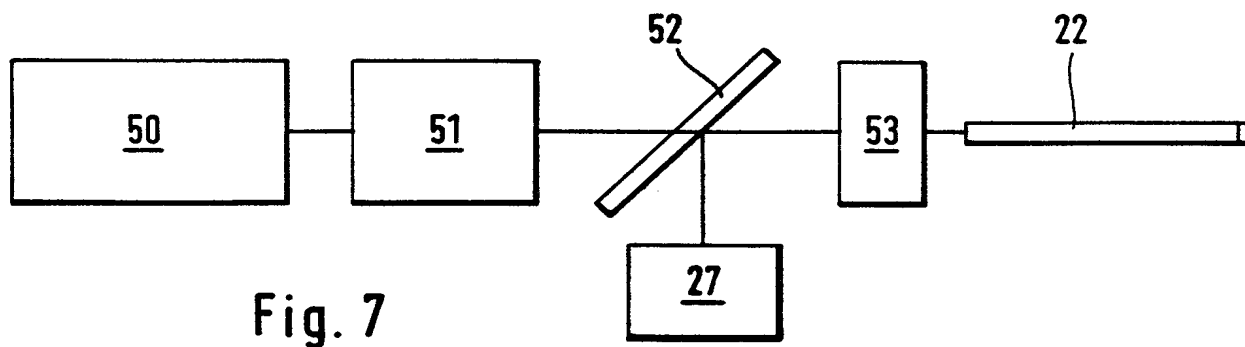
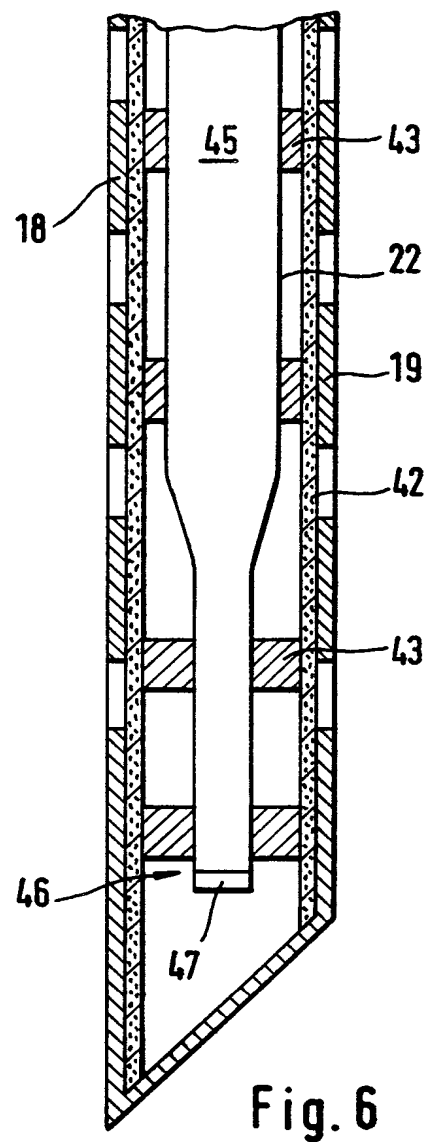
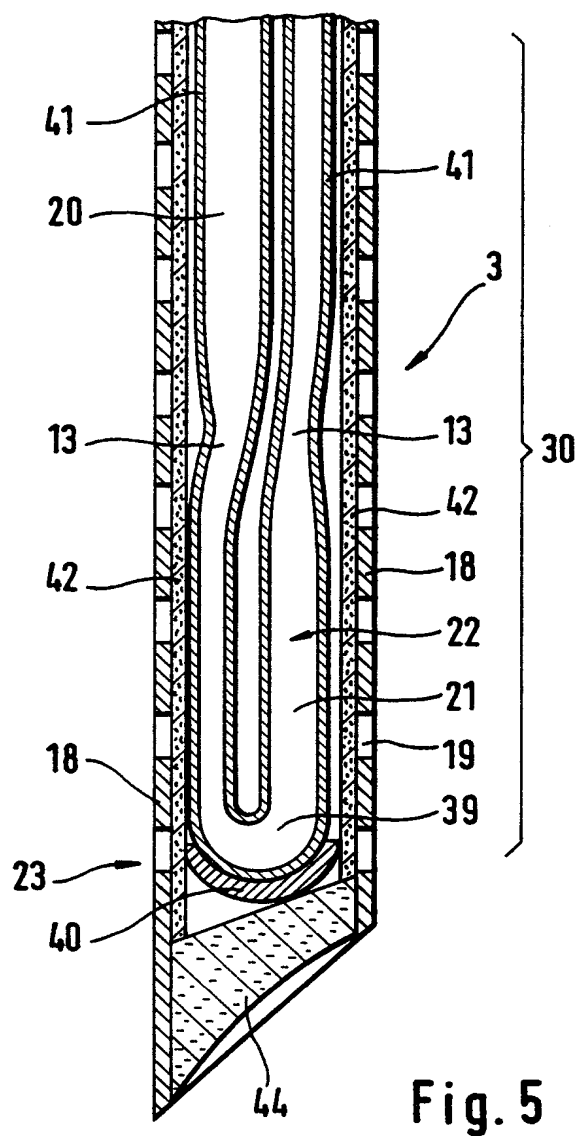


Fig. 4

3 / 5



4 / 5

Fig. 8

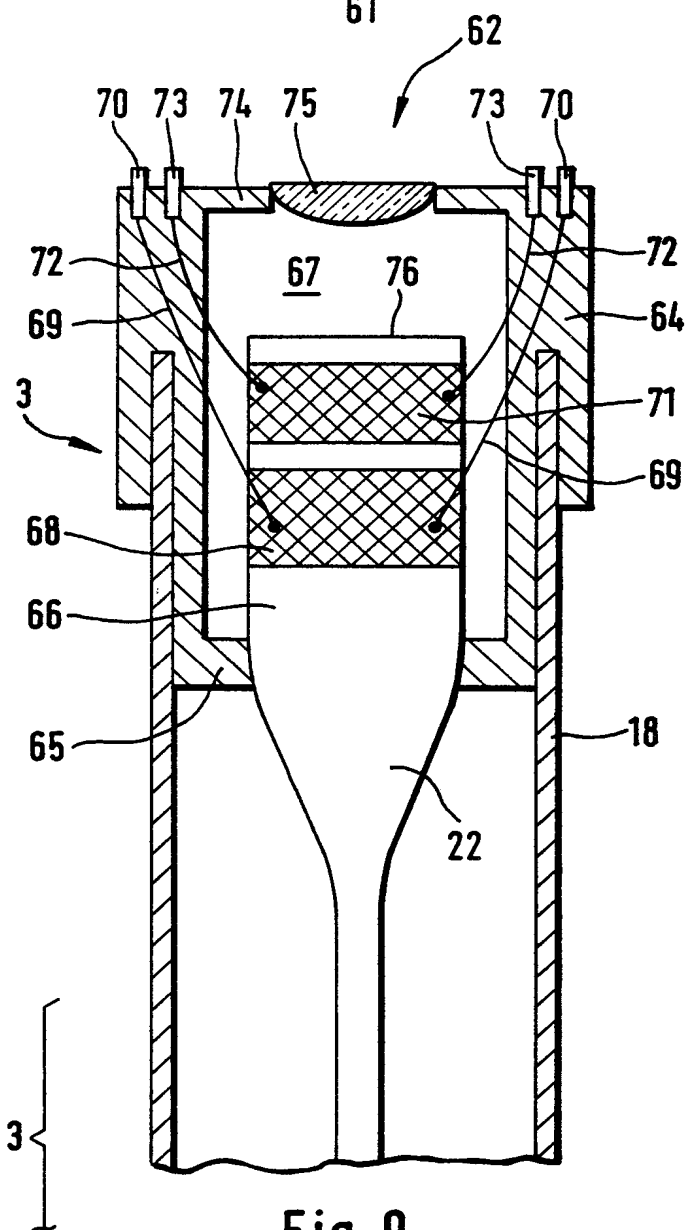
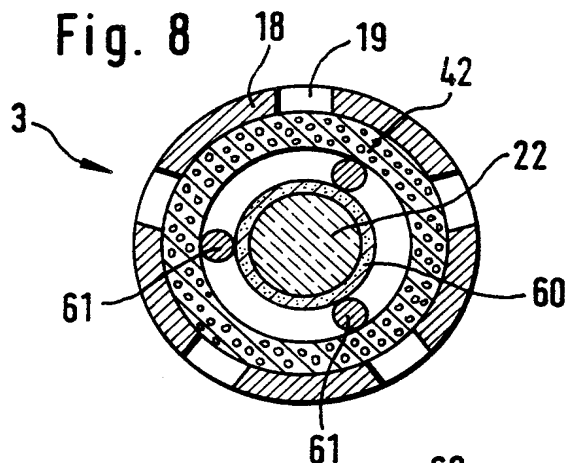


Fig. 9

Fig. 10

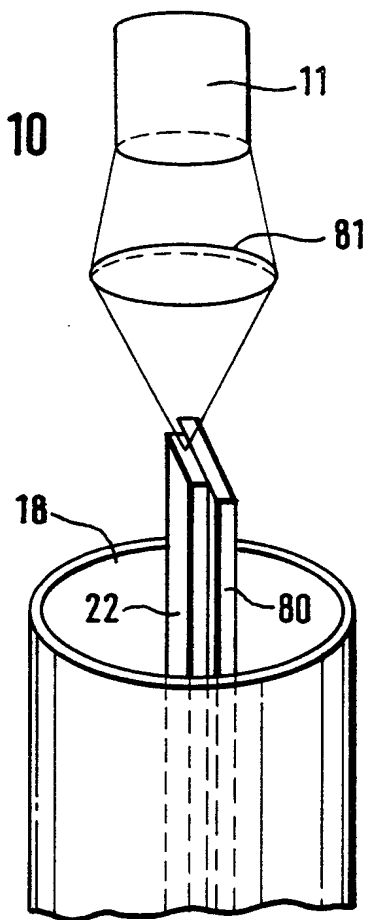


Fig. 11

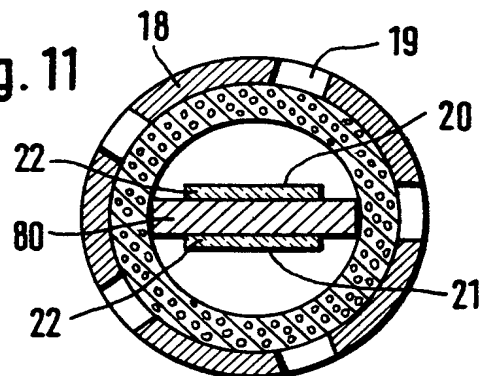
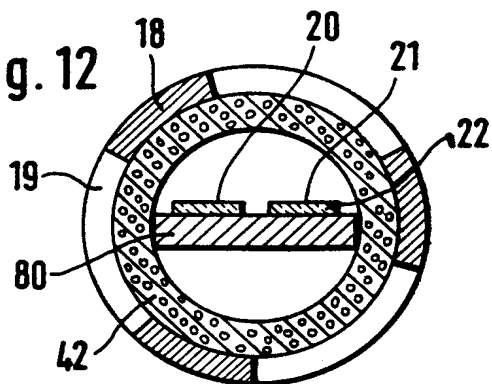


Fig. 12



5 / 5

Fig. 13

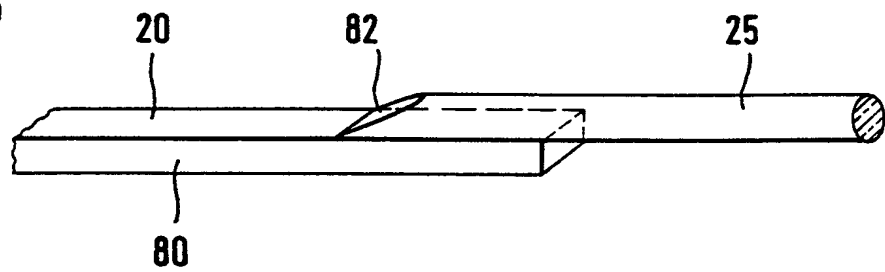


Fig. 14

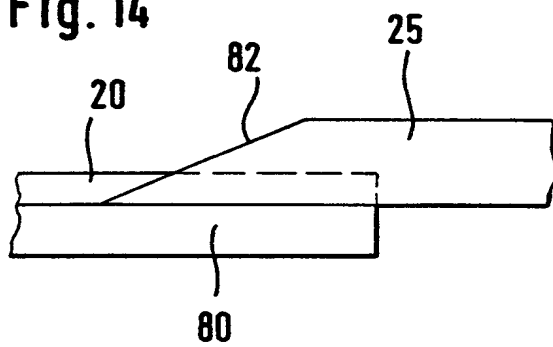


Fig. 15

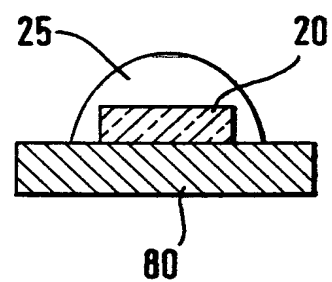


Fig. 16

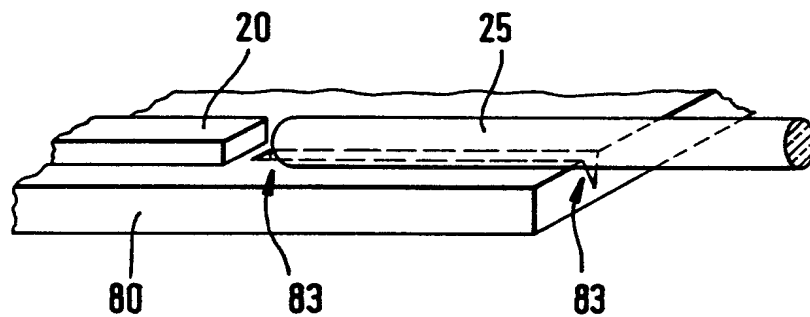


Fig. 17

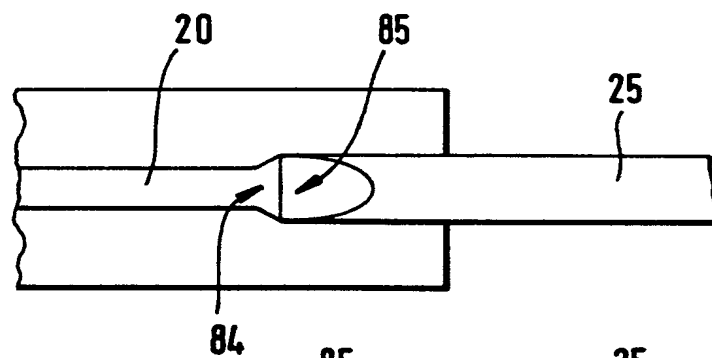
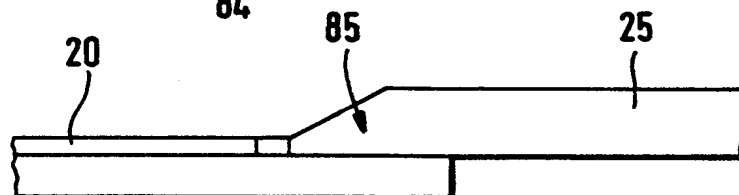


Fig. 18



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/02262

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 95 10223 A (INOMET INC) 20 April 1995 see page 8, line 31 - page 10, line 15 see page 11, line 20 - page 23, line 3 see page 23, line 21 - line 31; tables 1-15	1 12,17
A	WO 96 10198 A (FOSTER MILLER INC) 4 April 1996 see page 2, line 16 - page 3, line 9 see page 5, line 22 - page 9, line 29; tables 1-8	2-5,18, 20
A	WO 93 07469 A (FOSTER MILLER INC) 15 April 1993 see page 3, line 21 - page 5, line 22 see page 6, line 5 - page 9, line 2; tables 1-5	2,3,7,8, 20
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 1999

Date of mailing of the international search report

21/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weihls, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/02262

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 404 562 A (HAALAND DAVID MICHAEL ;WARD KENNETH JOHN (US); UNIV NEW MEXICO (US) 27 December 1990 see column 7, line 50 - column 8, line 29 see column 8, line 18 - column 9, line 14 see column 14, line 31 - column 15, line 10 see column 17, line 25 - column 18, line 58; tables 1,4,5 -----</p>	1,6,8,9
A	<p>US 5 452 716 A (CLIFT VAUGHAN) 26 September 1995 see column 7, line 45 - column 8, line 8 see column 10, line 5 - line 37; tables 1-7,17-19 -----</p>	1,3,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/DE 98/02262

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9510223	A	20-04-1995	US 5582184 A	10-12-1996
			AU 687912 B	05-03-1998
			AU 8015894 A	04-05-1995
			EP 0723418 A	31-07-1996
			JP 9510879 T	04-11-1996
			US 5746217 A	05-05-1998
			US 5820570 A	13-10-1998
WO 9610198	A	04-04-1996	US 5585634 A	17-12-1996
			CA 2200337 A	04-04-1996
			EP 0801751 A	22-10-1997
			IL 115365 A	05-04-1998
			JP 10506712 T	30-06-1998
WO 9307469	A	15-04-1993	US 5239176 A	24-08-1993
			AT 169113 T	15-08-1998
			AU 2772892 A	03-05-1993
			CA 2120517 A	15-04-1993
			DE 69226442 D	03-09-1998
			EP 0606377 A	20-07-1994
			JP 7500186 T	05-01-1995
EP 0404562	A	27-12-1990	US 4975581 A	04-12-1990
			AT 169406 T	15-08-1998
			AU 638649 B	01-07-1993
			AU 5771490 A	03-01-1991
			CA 2019511 A,C	21-12-1990
			DE 69032535 D	10-09-1998
			DE 69032535 T	10-12-1998
			IL 94822 A	15-03-1995
			JP 3114441 A	15-05-1991
US 5452716	A	26-09-1995	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int...ationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02262

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 A61B G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	WO 95 10223 A (INOMET INC) 20. April 1995 siehe Seite 8, Zeile 31 - Seite 10, Zeile 15 siehe Seite 11, Zeile 20 - Seite 23, Zeile 3 siehe Seite 23, Zeile 21 - Zeile 31; Tabellen 1-15 ---	1 12,17
A	WO 96 10198 A (FOSTER MILLER INC) 4. April 1996 siehe Seite 2, Zeile 16 - Seite 3, Zeile 9 siehe Seite 5, Zeile 22 - Seite 9, Zeile 29; Tabellen 1-8 ---	2-5,18, 20
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weihs, J

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93 07469 A (FOSTER MILLER INC) 15. April 1993 siehe Seite 3, Zeile 21 - Seite 5, Zeile 22 siehe Seite 6, Zeile 5 - Seite 9, Zeile 2; Tabellen 1-5 ---	2,3,7,8, 20
A	EP 0 404 562 A (HAALAND DAVID MICHAEL ;WARD KENNETH JOHN (US); UNIV NEW MEXICO (US) 27. Dezember 1990 siehe Spalte 7, Zeile 50 - Spalte 8, Zeile 29 siehe Spalte 8, Zeile 18 - Spalte 9, Zeile 14 siehe Spalte 14, Zeile 31 - Spalte 15, Zeile 10 siehe Spalte 17, Zeile 25 - Spalte 18, Zeile 58; Tabellen 1,4,5 ---	1,6,8,9
A	US 5 452 716 A (CLIFT VAUGHAN) 26. September 1995 siehe Spalte 7, Zeile 45 - Spalte 8, Zeile 8 siehe Spalte 10, Zeile 5 - Zeile 37; Tabellen 1-7,17-19 -----	1,3,12

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02262

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9510223 A	20-04-1995	US 5582184 A	10-12-1996
		AU 687912 B	05-03-1998
		AU 8015894 A	04-05-1995
		EP 0723418 A	31-07-1996
		JP 9510879 T	04-11-1996
		US 5746217 A	05-05-1998
		US 5820570 A	13-10-1998
WO 9610198 A	04-04-1996	US 5585634 A	17-12-1996
		CA 2200337 A	04-04-1996
		EP 0801751 A	22-10-1997
		IL 115365 A	05-04-1998
		JP 10506712 T	30-06-1998
WO 9307469 A	15-04-1993	US 5239176 A	24-08-1993
		AT 169113 T	15-08-1998
		AU 2772892 A	03-05-1993
		CA 2120517 A	15-04-1993
		DE 69226442 D	03-09-1998
		EP 0606377 A	20-07-1994
		JP 7500186 T	05-01-1995
EP 0404562 A	27-12-1990	US 4975581 A	04-12-1990
		AT 169406 T	15-08-1998
		AU 638649 B	01-07-1993
		AU 5771490 A	03-01-1991
		CA 2019511 A,C	21-12-1990
		DE 69032535 D	10-09-1998
		DE 69032535 T	10-12-1998
		IL 94822 A	15-03-1995
		JP 3114441 A	15-05-1991
US 5452716 A	26-09-1995	KEINE	